

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-516318

(P2002-516318A)

(43) 公表日 平成14年6月4日 (2002. 6. 4)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 207/34		C 0 7 D 207/34	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/40		A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 3
31/426		31/426	4 C 0 6 9
38/00		A 6 1 P 3/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/06		3/10	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-550837(P2000-550837)  
(86) (22) 出願日 平成11年5月28日 (1999. 5. 28)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年11月28日 (2000. 11. 28)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP 99/03712  
(87) 国際公開番号 WO 99/61431  
(87) 国際公開日 平成11年12月2日 (1999. 12. 2)  
(31) 優先権主張番号 198 23 831. 2  
(32) 優先日 平成10年5月28日 (1998. 5. 28)  
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 プロバイオドラッグ ゲゼルシャフト フ  
ュア アルツナイミッテルフォルシュング  
エムペーハー  
ドイツ連邦共和国 デー-06120 ハレ、  
ヴァインベルクヴェーク 22  
(72) 発明者 デムート, ハンス-ウルリッヒ  
ドイツ連邦共和国 デー-06114 ハレ、  
ヘーゲルシュトラッセ 14  
(72) 発明者 グレント, コンラッド  
ドイツ連邦共和国 デー-06122 ハレ、  
アラリエンシュトラッセ 10  
(74) 代理人 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジペプチジル・ペプチダーゼ I V の新規エフェクター

(57) 【要約】

本発明はアミノ酸およびチアゾリジン基またはピロリジン基から生成されるジペプチド化合物または該ジペプチド化合物の類縁化合物、およびその塩に関する。さらに、本発明は哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症の治療、ならびに糖尿病後遺症の治療におけるこれら化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アミノ酸およびチアゾリジン基またはピロリジン基から形成されるジペプチド化合物およびその塩。

【請求項2】 アミノ酸が天然のアミノ酸から選択されることを特徴とする、請求項1に記載のジペプチド化合物。

【請求項3】 化合物が10  $\mu$ Mの濃度でジペプチジル・ペプチダーゼIVの活性またはDP IV類似酵素の活性を少なくとも10%低下させることを特徴とする、請求項1又は2のいずれかに記載のジペプチド化合物。

【請求項4】 化合物が少なくとも40%の活性低下をもたらすことを特徴とする、請求項3に記載のジペプチド化合物。

【請求項5】 アミノ酸がロイシン、バリン、グルタミン、プロリン、イソロイシン、アスパラギンおよびアスパラギン酸から選択されることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載のジペプチド化合物。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載のジペプチド化合物であるL-トレオ-イソロイシルピロリジド、L-アロ-イソロイシルチアゾリジド、L-アロ-イソロイシルピロリジドおよびその塩。

【請求項7】 塩が酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩もしくはフマル酸塩のような有機塩、またはリン酸塩もしくは硫酸塩のような無機酸塩であることを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載のジペプチド化合物。

【請求項8】 ジペプチド化合物と塩が1:1または2:1のモル比で存在することを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載のジペプチド化合物の塩。

【請求項9】 請求項1～8のいずれかに記載のジペプチド化合物の塩であるフマル酸塩。

【請求項10】 請求項9に記載のジペプチド化合物の塩であるL-トレオ-イソロイシルチアゾリジドのフマル酸塩またはL-アロ-イソロイシルチアゾリジドのフマル酸塩。

【請求項11】 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩の少なくとも1種を、1種以上の医薬的に許容し得る担体および/または溶媒を任

意に組合わせて含んでなることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項12】 担体が非経口製剤用または経腸製剤用の担体であることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】 組成物が経口投与用製剤であることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】 組成物がさらに低血糖作用を有する活性成分を含んでなることを特徴とする、請求項11～13のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項15】 ジペプチジル・ペプチダーゼIVの活性またはジペプチジル・ペプチダーゼIV類似酵素の活性を低下させる医薬の製造における、請求項1～14のいずれかに記載の化合物または医薬組成物の少なくとも1種の使用。

【請求項16】 哺乳動物血清中の血糖レベルを高血糖症に特徴的なグルコース濃度以下に低下させる医薬の製造における、請求項1～14のいずれかに記載の化合物または組成物の少なくとも1種の使用。

【請求項17】 糖尿病に関連する代謝障害に対する経口投与用医薬の製造における、請求項1～14のいずれかに記載の化合物または組成物の少なくとも1種の使用。

【請求項18】 哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症の治療用、ならびに糖尿病後遺症の治療用医薬の製造における、請求項1～14のいずれかに記載の化合物または組成物の少なくとも1種の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はアミノ酸およびチアゾリジンまたはピロリジン基から形成されるジペプチド化合物およびジペプチド化合物に類似の化合物、およびその塩（以下ジペプチド化合物という）、また、哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症の治療、ならびに糖尿病後遺症の治療における該化合物の使用に関する。

【0002】

したがって、本発明は酵素ジペプチジル・ペプチダーゼⅣの酵素活性に匹敵するか、または同一の活性を有する酵素に対する活性低減エフェクター（基質、疑似基質、阻害剤、結合タンパク質、抗体など）としてのジペプチド化合物を利用して、哺乳動物の血糖濃度を低下させる簡単な方法にも関する。

【0003】

DPⅣまたはDPⅣ類似活性（例えば、細胞質ゾルのDPⅡはDPⅣに略一致する基質特異性をもつ）は血液循環において生じ、その場合、その活性が、生物学的に活性なペプチドのN-末端から、プロリンまたはアラニンがその配列のN-末端アミノ酸の隣接残基である場合に、極めて特異的にジペプチドを分離させる。

【0004】

グルコース依存性インシュリン向性ポリペプチド：胃抑制ポリペプチド1-42（GIP<sub>1-42</sub>）およびグルカゴン様ペプチドアミド-17-36（GLP-17-36）、すなわち、膵臓によるインシュリンのグルコース誘発分泌を刺激するホルモン（インクレチンとも呼称する）は、DPⅣの基質であるが、その理由は後者が、生体外および生体内において、これらペプチドのN-末端配列から、ジペプチド、チロシニル-アラニンおよびヒスチジニル-アラニンをそれぞれ分離させるからである。

【0005】

生体内でこれらの基質を切断する、かかるDPⅣおよびDPⅣ類似酵素活性の低減は、実験室条件下、また、哺乳動物生体における生理的条件下の場合に

、望ましくない酵素活性を有効に抑制するために使用することができる。例えば、II型糖尿病（成人発症糖尿病を含む）はインシュリン分泌の低下またはそのレセプター機能の障害、特にタンパク質分解から生じる変則的なインクレチン濃度による機能障害に基づいている。

#### 【0006】

現今の技術状況によると、高血糖症とその関連する原因および後遺症（糖尿病を含む）は、種々の投与形態で、罹患した生体にインシュリン（例えば、ウシ膵臓から単離した物質または遺伝子工学的技法により得た物質）を投与することにより治療する。より現代的な手法を含むこれまでの既知方法はすべて大量の物質を必要とすること、高価であること、また、多くの場合、患者の生活の質が明らかに低下することにより特徴づけられる。通常の方法では（毎日の静脈注射が1930年代以来の慣例）この疾患の急性症候を治療するが、長期間の使用後には、特に深刻な血管変化（動脈硬化症）および神経傷害につながる。

#### 【0007】

ごく最近、皮下埋込持続製剤の導入（インシュリンが計測量放出され、毎日の注射は不要である）および機能的に障害のある膵臓腺または他の臓器および組織への未処理ランゲルハンス島細胞の組織移植（トランスプランテーション）が提案された。かかる移植片は高レベルの技術的手段を必要とする。さらに、それらは受容者生体への外科手術の介入を要し、それがリスクを伴い、そしてさらに細胞移植片の場合には、免疫系の抑制または回避の方法を必要とする。

#### 【0008】

DP IVまたはDP IV類似酵素活性の阻害剤としてアラニルピロリジドおよびイソロイシルチアゾリジドを使用することは、すでにPCT/DE97/00820から知られており、イソロイシルピロリジドおよびイソロイシルチアゾリジド塩酸塩を使用することは、すでにDD296075から知られている。イソロイシルチアゾリジドは後者の先行技術において使用されており、天然の、いわゆる、L-トレオ-イソロイシルチアゾリジドである；2つの明細書の優先日には、そしてまた出願日でも、イソロイシルチアゾリジドの唯一その形状のみ、天然の形状のみが入手可能であった。

【0009】

これらの化合物、特にL-トレオ-イソロイシルチアゾリジドはDP-IVおよびDP-IV類似酵素活性に対する良好なエフェクターであるが、この化合物の使用はある種の患者またはある種疾患の形態の場合に、ある問題を生じる可能性のあることが証明されている。

【0010】

例えば、糖尿病の症候および重篤度によって、例えば、既知化合物の作用とは異なる作用を有する入手可能なエフェクターを手にすることが望ましい：例えば、糖尿病患者はその病気が最適の方法で治療され得るように個々に“安定化”されねばならないことが知られている。ある場合には、例えば、DP-IVエフェクターによる活性の低減は充分であるべきである。阻害剤の活性が高すぎることで、また、同じ薬物を永続的に投与することは、特に生涯治療を続けるという観点で、望ましくない副作用をもたらす。さらに、生体内でエフェクターの吸収率を上げるために、ある特定の搬送性を改善することが望ましいこともある。

【0011】

したがって、本発明の目的は、例えば、哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症の治療、ならびに糖尿病後遺症治療のための新規（特に活性を低減する）エフェクター、およびかかる疾患の簡単な治療法を提供することである。

【0012】

この目的は本発明に従い、アミノ酸とチアゾリジンまたはピロリジン基から形成されるジペプチド化合物またはジペプチドの類似体、およびその塩を提供することにより達成される。

【0013】

これらエフェクターを哺乳動物生体に投与すること、好ましくは経口投与することにより、内因性（またはさらに外因性に投与して）インシュリン向性ペプチドGIP<sub>1-42</sub>およびGLP-1<sub>7-37</sub>（または代替としてGLP-1<sub>7-36</sub>またはその類似体）がDP-IVまたはDP-IV様酵素により縮小した大きさに化学変化し、したがって、それらペプチドホルモンまたはその類似体の濃度

の低下が抑えられるか、または遅延される。本発明は、したがって、血液循環に作用するDP IVまたはDP IV様酵素活性の低下が血糖レベルに影響するという知見に基づくものである。

【0014】

得られた知見は以下のとおりである。

1. DP IVまたはDP IV様活性の低下は、グルコース刺激した、または外部から導入したインクレチン（またはその類似体）の相対的安定性の増大に導く、すなわち、DP IVまたはDP IV類似タンパク質のエフェクター投与により血中インクレチンの破壊を制御することが可能である。

【0015】

2. インクレチン（またはその類似体）の生物学的破壊安定性の増大は、内因性インシュリン作用の変化をもたらす。

【0016】

3. 血中DP IVまたはDP IV類似酵素活性の低下によりもたらされるインクレチンの安定性増大は、引き続きグルコース誘発インシュリン作用の変化となり、したがって、DP IVエフェクターにより制御し得る血中グルコースレベルの変調に至る。

【0017】

本発明による目的に特に適しているのはジペプチド化合物であり、そのアミノ酸は天然のアミノ酸、例えば、ロイシン、バリン、グルタミン、プロリン、イソロイシン、アスパラギンおよびアスパラギン酸などから選択される。

【0018】

本発明による高親和性低分子量酵素阻害剤の投与は、経口投与が可能な場合、より経済的であり、例えば、病的症状の治療における侵襲的外科手術技法に替わり得る。安定性、輸送およびクリアランスなどの化学的設計により、その作用態様を調節し、個々の特性に適合させることができる。

【0019】

上記のように、例えば、糖尿病の長期治療の場合には、個々の患者の要件に合わせて得るように限定した活性をもつエフェクターを準備し、その症状を処理する

ことが必要である。したがって、本発明によるジペプチド化合物は、 $10\mu\text{M}$ の（ジペプチド化合物の）濃度、特に表1に示した条件下で、ジペプチジル・ペプチダーゼIVの活性またはDP IV類似酵素の活性において、少なくとも10%、特に少なくとも40%の低下を示す。多くの場合、少なくとも60%または少なくとも70%の活性低下が要求される。好適なエフェクターはまた最大20%または30%の活性低下を示すことが可能である。さらに、本化合物の輸送特性は、特にペプチド輸送体PepT1によって、有意に改善される。

#### 【0020】

特に好適なジペプチド化合物はL-アローイソロイシルチアゾリジドおよびその塩である。これらの化合物は驚くべきことに、L-トレオ-イソロイシルチアゾリジドと比較してペプチド輸送体PepT1により、約5倍の輸送の改善を示すが、一方、グルコース調節に関してはほぼ同程度の作用を示す。

さらに好適な化合物を表1に示す。

#### 【0021】

本発明によるジペプチド化合物の塩は、例えば、酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩もしくはフマル酸塩などの有機塩、またはリン酸塩もしくは硫酸塩などの無機酸塩である。特に優位なものはフマル酸塩であり、このものは加水分解に対し驚くほど高い程度の安定性とともなすぐれた活性を示し、塩酸塩よりもかなり溶解性が低い。これらの性質は製剤の観点からも有益である。

#### 【0022】

さらに好ましいのは、L-トレオ-イソロイシルピロリジドおよびその塩、特にフマル酸塩、およびL-アローイソロイシルピロリジドおよびその塩、特にフマル酸塩である。

#### 【0023】

ジペプチド化合物の塩は、1:1または2:1のジペプチド（類似）成分と塩成分のモル比で存在するものである。かかる塩は、例えば、(Ile-Thia)<sub>2</sub>フマル酸である。

特に好適な塩はL-トレオ-イソロイシルチアゾリジドとL-アローイソロイシルチアゾリジドのフマル酸塩である。



【0024】

したがって、本発明はジペプチジル・ペプチダーゼIV (DP IV) または DP IV類似酵素の活性のエフェクター、および哺乳動物生体血清の血糖レベルを高血糖症の特徴であるグルコース濃度以下に低下させるその使用に関する。本発明は特に哺乳動物生体において病的代謝異常、例えば、哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症、ならびに糖尿病の後遺症を防止または軽減するに際して、本発明によるDP IVまたはDP IV類似酵素活性のエフェクターを使用することに関する。さらに好適な態様において、本発明は哺乳動物生体血清の血糖レベルを高血糖症の特徴であるグルコース濃度以下に低下させる方法に関し、本発明による少なくとも1種のDP IVまたはDP IV類似酵素活性エフェクターの治療有効量を哺乳動物生体に投与することを特徴とする。

【0025】

さらに好適な態様において、本発明は医薬組成物、すなわち、医薬に関し、該組成物は少なくとも1種の本発明による化合物またはその塩を、選択肢として1種以上の医薬的に許容し得る担体および／または溶媒と組合わせて含んでなる。

【0026】

該医薬組成物は、例えば、非経口または経腸製剤の形状にあり、適切な担体を含んでいてもよく、あるいは該組成物は経口投与に適した適切な担体を含んでいてもよい経口製剤の形状であってもよい。該組成物は、好ましくは、経口製剤の形状である。

【0027】

さらに、該医薬組成物は低血糖作用をもつ1種以上の活性成分を含んでいてもよく、該成分はそれ自体既知の活性成分であってもよい。

【0028】

本発明によるDP IVまたはDP IV類似酵素活性エフェクターは、哺乳動物生体血清の血糖レベルを高血糖症の特徴であるグルコース濃度以下に低下させるために、または相当する医薬を製造するために使用することができる。

【0029】

本発明に従い投与したDP IVまたはDP IV類似酵素のエフェクターは、これらの酵素タンパク質の阻害剤、基質、疑似基質、DP IV発現阻害剤、結合タンパク質または抗体、または哺乳動物生体においてDP IVまたはDP IV類似タンパク質濃度を低下させるこれら異なる物質の組合わせなどとしての医薬的に許容し得る製剤または製剤複合体として使用することができる。本発明によるエフェクターは、例えば、ジペプチド誘導体またはジペプチド模擬体L-アロイソロイシルチアゾリジドなどのDP IV阻害剤および表1に示したエフェクターおよびそのフマル酸塩である。本発明によるエフェクターは個々に調整すべき患者と疾患の治療を可能とし、特に、個々の事例で生じる不耐性、アレルギーおよび副作用を回避することが可能である。

#### 【0030】

該化合物はまた経時的に異なる有効性の挙動を示す。結果として、治療を行う医師は患者の個々の状況に応じて様々な方法によって対処する必要がある：一方で、医師は作用発現の速度を正確に定めることが可能であり、他方で、作用期間と特に作用強度を定めることができる。

#### 【0031】

本発明による方法は哺乳動物血清中の上昇した血中グルコース濃度を低下させる新規な型の手法を代表する。この方法は簡単であり、商品としての開発が可能であり、かつ、治療用途、特に哺乳動物、特にヒトの医薬として、平均を超える血中グルコース値に基づく疾患の治療用途に適している。

#### 【0032】

該エフェクターは、例えば、活性成分を先行技術上既知の通例担体物質と組合わせて含んでなる医薬製剤の形状で投与する。例えば、該エフェクターは非経口的（例えば、静脈内に生理食塩水として）または経腸的（例えば、経口により、例えば、グルコースなどの通例の担体物質で製剤化）に投与する。

#### 【0033】

それらの内因性安定性およびそれらの生物利用能によって、血中グルコース値を所望の正常値とするために、該エフェクターは1日1回以上投与する必要がある。例えば、ヒトにおけるかかる投与量範囲は体重1kg当たりのエフェクター

物質として1日当たり0.01mgないし30.0mgの範囲、好ましくは0.01mgないし10mgの範囲にある。

#### 【0034】

ジペプチジル・ペプチダーゼIVまたはDP IV類似酵素活性のエフェクターを哺乳動物の血中に投与することの直接の結果として、関連する一過性のその活性低下により、内因性（またはさらに外因性として投与した）インシュリン向性ポリペプチド：胃抑制ポリペプチド1-42（GIP<sub>1-42</sub>）およびグルカゴン様ペプチドアミド-1 7-36（GLP-1<sub>7-36</sub>）（または代替としてGLP-1<sub>7-37</sub>またはその類似体）がDP IVおよびDP IV様酵素により縮小した大きさに化学変化し、したがって、それらペプチドホルモンまたはその類似体の濃度の低下が抑えられるか、または遅延される。DP IV-エフェクターの作用によりもたらされた（内因性に存在するかまたは外部から導入した）インクレチンまたはその類似体の安定性増大は、前者が膵臓ランゲルハンス島細胞インクレチンレセプターのインシュリン向性刺激のために増加した量で入手し得るという結果となって、身体自体のインシュリンの有効性を変えるが、それが処理した生体の炭水化物代謝の刺激となる。

#### 【0035】

結果として、処理される生体の血清中血糖レベルは高血糖症の特徴であるグルコース濃度以下に落ちるが、その結果、長期にわたる血中グルコース濃度上昇から生じる臨床的症候群である耐糖障害、糖尿、高脂血症、可能性として重症の代謝性アシドーシス、および糖尿病などの代謝異常を防止または軽減することを可能とする。

#### 【0036】

先行技術から知られる経口的に有効な抗糖尿病剤の数の中で、かかる有効な低分子量物質クラスのものはいまだ未知であった（例外としてピグアニド、メトホルミン（metformin）、分子量130がある）。アミノアシルチアゾリジドの分子量は146（グリシルチアゾリジド）、203（イソロイシルチアゾリジド）および275（トリプトファンチアゾリジド）の間で変わる。対照的に、スルホニルウレア（グリベンクラミド：494）、サッカリド（アカルボース：6

30) およびチアゾリジンジオン (ピオグリタゾン: 586) の分子量は約500ないし700Daの範囲で変わる。体内では、アミノアシルチアゾリジドはアミノペプチダーゼにより、また酸性加水分解により加水分解されて、アミノ酸およびシステアミンなどの内因性物質を形成するが、結果として、本発明による化合物を経口利用可能な抗糖尿病剤として使用することは製薬業を豊かにすることである。

#### 【0037】

ラットおよびマウスでは、実験的に誘発された高血糖症が、本発明に従い用いた化合物の経口投与により平均よりも良好な程度まで治療し得る (表2および3)。ラットおよびマウスでの3週間の毒性実験において、有効投与量の500ないし1000倍の投与では明白な病的変化はなかった。

DP IVに対する本発明化合物の有利な作用を表1に例示する:

#### 【0038】

表1: 30℃、pH7.6、イオン強度0.125で0.4mMのH-Gly-P  
ro-pNAをジペプチジル-ペプチダーゼ-IV-触媒により加水分解した際  
の種々エフェクターの作用

#### 【表1】

エフェクター	DP IV に対するエフェクター 親和性 Ki[nM]	10 $\mu$ M エフェクター存在下の DP IV の残余活性 %
メトホルミン	>>1,000,000	100
グリベンクラミド	>>1,000,000	100
アカルボース	>>1,000,000	100
H-Asn-ピロリジド	12,000	83.1
H-Asn-チアゾリジド	3,500	47.2
H-Asp-ピロリジド	14,000	81.6
H-Asp-チアゾリジド	2,900	45.6
H-Asp(NHOH)-ピロリジド	13,000	88.2
H-Asp(NHOH)-チアゾリジド	8,800	54.5
H-Glu-ピロリジド	2,200	38.5
H-Glu-チアゾリジド	610	25.0
H-Glu(NHOH)-ピロリジド	2,800	44.9
H-Glu(NHOH)-チアゾリジド	1,700	36.5
H-His-ピロリジド	3,500	49.7
H-His-チアゾリジド	1,800	35.2
H-Pro-ピロリジド	4,100	50.2
H-Pro-チアゾリジド	1,200	27.2
H-Ile-アジジド	3,100	43.8
H-Ile-ピロリジド	210	12.3
H-L-アロ-Ile-チアゾリジ ド	190	10.0
H-Val-ピロリジド	480	23.3
H-Val-チアゾリジド	270	13.6

### 【0039】

アミノアシルピロリジドおよびアミノアシルチアゾリジドは、小腸の粘膜細胞、血清および肝細胞に存在する酵素プロリンアミノペプチダーゼおよびプロリダーゼにより化学変換され得ること、また、該チアゾリジン環が酸存在下（例えば、胃内において）に開環して対応するシステアミン誘導体を形成する傾向のあることが知られている（US 4 5 8 4 0 7 参照）。したがって、活性成分が経口投与後に用量依存的に有効性を示すという知見は驚くべきことであった。健常ウイスターラットにL-アローイソロイシルチアゾリジドの経口投与後に、血清DP IV 活性にL-アロー-Ile-チアゾリジドが作用する用量依存性を以下の表に掲載する。

### 【0040】

表2：30℃、pH 7.6、イオン強度0.125での0.4 mMの基質H-Gly-Pro-pNAに対する血清中DP IVの残余活性であって、経口投与後、L-アローイソロイシルチアゾリジド用量依存性に、阻害剤投与30分後に定

量

【表2】

1 実験動物当たりの用量	D P I V の残余活性 %
0 m g	1 0 0
2 . 5 m g	5 2
5 . 0 m g	4 0
1 0 m g	2 8
2 0 m g	2 9

【0041】

まったく意外で好ましいことは、本発明による活性成分L-アローイソロイシルチアゾリジドのグルコース低下作用が、糖尿病動物モデルにおいて経口投与後同調経口グルコース刺激により得られたことである（表3）。

【0042】

種々の抗糖尿病剤の血糖低下作用を強めるために、経口的に有効な異なる抗糖尿病剤を組合わせて使用することがしばしばなされる。本発明によるエフェクターの抗高血糖作用が他の既知経口投与可能な抗糖尿病剤とは独立して発揮されるので、本発明による活性成分は所望の血糖正常効果を得るために、同様に、適切な剤形として併用療法での使用に適している。

【0043】

したがって、本発明に従って使用される化合物はそれ自体既知の方法で、不活性、非毒性で医薬として許容し得る担体および添加剤または溶媒を用い、通常の製剤、例えば、錠剤、カプセル、糖剤、ピル、坐剤、粒剤、噴霧剤、シロップ、液剤、固形およびクリームタイプの乳剤および懸濁剤、ならびに溶液などに調製することができる。かかる製剤において、治療上有効な化合物は各事例において、好ましくは、混合物総量に対し、重量で約0.1ないし80%の濃度で、好ましくは、重量で約1ないし50%の濃度で存在する、すなわち、表示した範囲内で投薬を達成するのに十分な量である。

【0044】

表3：同調グルコース寛容テストによる様々な動物モデルとしてのラットに20  $\mu$ MのL-アロー-Ile-チアゾリジドを経口投与した後の、60分以内の循環

血中グルコースの低下（データは正常血糖値に基づき％で表示）

【表3】

動物モデル	グルコース濃度（％）	グルコース濃度（％） L-アロ-le-チロリジド処理
ウイスターラット、正常	100	82
ウイスターラット（糖尿病2b-モデル、肥満）	100	73

【0045】

本発明に従い使用される化合物の胃腸管粘膜による良好な吸収性が、多くの製剤形で使用することを可能とする：

該物質は医薬として糖剤、カプセル、咬合カプセル、錠剤、ドロップおよびシロップなどの剤形で、また同様にベッサリーおよび鼻スプレーの剤形で投与することができる。

【0046】

製剤は、例えば、溶媒および／または担体により、任意には乳化剤および／または分散剤を用いて活性成分を拡散することにより製造するか、また、選択肢として、例えば、水を希釈剤として使用する場合には、有機溶媒を補助溶媒として使用してもよい。

【0047】

以下の補助剤を例示として掲げることができる：水；非毒性有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、鉱油フラクション）、植物油（例えば、ナタネ油、ピーナッツ油、ゴマ油）、アルコール（例えば、エチルアルコール、グリセロール）、グリコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）など；固形担体、例えば、粉末化天然鉱物（例えば、高分散化ケイ酸、ケイ酸塩）、糖（例えば、未精製糖、ラクトースおよびデキストロース）；乳化剤、例えば、非イオン性およびアニオン性乳化剤（例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、アルキルスルホン酸エステルおよびアリアルスルホン酸エステル）、分散剤（例えば、リグニン、廃亜硫酸エステル溶液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン）および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウ

リル硫酸ナトリウム) および任意に芳香剤。

【0048】

投与は通例の方法、好ましくは、経腸的にまたは非経口的に、特に経口により実施する。経腸的投与の場合には、上記の担体を含むことに加えて、錠剤は他の添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムなどを、種々の補助的成分、例えば、デンプン、特にバレイショデンプン、ゼラチンなどと共に含んでいてもよい。錠剤化を目的として、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどを用いることもできる。経口使用を意図する水性懸濁液および／またはエリキシルの場合には、上記の補助剤に加えて種々の矯味剤または着色剤を活性成分に加えることも可能である。

【0049】

非経口投与には、適切な液状担体物質を用い、活性成分の溶液を使用することが可能である。静脈投与の場合には、有効な結果を達成するために1日当たり体重1kgにつき約0.01ないし2.0mg、好ましくは、約0.01ないし1.0mgの量を投与することが一般に有利であると証明されており、また、経腸投与の場合には、投与量は1日当たり体重1kgにつき約0.01ないし2mg、好ましくは、約0.01ないし1mgである。

【0050】

それにもかかわらず、ある場合には、実験動物もしくは患者の体重または投与ルート の性質により、また、動物種およびその個々の薬物に対する応答または投与を実施する間隔に基づいて、指示した量からそれることが必要な場合もある。ある場合には、例えば、上記最少量より少なく使用することで十分な場合があり、一方、他の場合には上記上限を超えることが必要となる。比較的大量を投与する場合、当該量を日に数度の個々の用量に分割することが当を得ている。ヒトの薬物として使用するには、したがって、上記のコメントを適用し、同じ範囲の投与量を供給する。

【0051】

医薬製剤例



1. 1カプセル当たり100mgのL-アローイソロイシルチアゾリジドを含む  
カプセル剤：

約10,000カプセル用に、以下の組成物溶液を調製する：

L-アローイソロイシルチアゾリジド塩酸塩	1.0kg
グリセロール	0.5kg
ポリエチレングリコール	3.0kg
水	<u>0.5kg</u>
	5.0kg

該溶液をそれ自体既知の方法で軟質ゼラチンカプセルに取込む。カプセルは咀嚼または嚥下に適している。

#### 【0052】

2. 100mgのL-アローイソロイシルチアゾリジドを含む錠剤／被覆錠剤または糖剤：

100,000個の錠剤の生産に以下の量に関係する：

L-アローイソロイシルチアゾリジド塩酸塩微粉末	10.0 kg
グルコース	4.35kg
ラクトース	4.35kg
デンプン	4.50kg
セルロース微粉末	4.50kg

上記構成成分を混合し、次いで、以下のものから調製した溶液と併合する：

ポリビニルピロリドン	2.0kg
ポリソルベート	0.1kg
および水	約5.0kg

次いで、湿潤塊を磨砕することにより、それ自体既知の方法で顆粒化し、ステアリン酸マグネシウム0.2kg添加後に乾燥する。仕上げ錠剤混合物30.0kgを処理加工して1錠300mgの半球状錠剤を形成する。該錠剤はそれ自体既知の方法で被覆または糖衣被覆する。

好適な化合物の技術データを以下に示す。

#### 【0053】

Ile-Thia\*フマル酸塩（異性体）および他の塩についてのテスト

【表4】

物質	K <sub>i</sub>	Mp (°C)	CE (分)	MS	[α] <sub>H<sub>2</sub>O</sub>
L-スレオ-IT*F	8'10 <sup>-4</sup>	150DSC	160	203	-10.7 (405nm)
D-スレオ-IT*F	阻害なし	147	158	203	未決定
L-7D-IT*F	2'10 <sup>-7</sup>	145-6	154	203	-4.58 (380nm)
D-7D-IT*F	阻害なし	144-6	150	203	4.5 (380nm)

IT\*F=イソロイシルチアソリジドフマル酸塩

問題の物質の同定はNMRおよびHPLCデータにより確認する。

【0054】

該物質のK<sub>i</sub>定量に際しての測定条件

酵素: 25 mMトリス pH 7.6、30%硫酸アンモニウム、0.5 mM-EDTA、0.5 mM-DTE中DP IV (ブタ腎臓)、0.75 mg/ml、18 U/ml (GPpNA)  
原液: 測定バッファー中1:250に希釈

バッファー: 40 mM-HEPES pH 7.6、I=0.125 (KC1)

基質: GPpNA\*HCl  
原液: 2.1 mM

測定装置: パーキン-エルマー・バイオアッセイ・リーダーHTS70  
00プラス、T=30°C  
λ=405 nm

測定バッチ: 100 μl バッファー  
100 μl 基質 (異なる3濃度 0.8 mM~0.2 mM)  
50 μl 水/阻害剤 (異なる7濃度 2.1 μM~32.8 nM)  
10 μl 酵素

【0055】

バッファー、水／阻害剤および酵素は予め30℃に加熱し、反応は同様に事前加熱した基質を添加することにより開始させた。

定量は4回実施した。

測定時間は10分であった。

【0056】

#### 融点測定

融点はライカ株式会社からのコフラー加熱式プラットフォーム顕微鏡上で測定し、測定値は補正しなかったか、またはDSC装置（ホイマン・ファーマ）上で測定した。

【0057】

#### 旋光度

旋光度値はパーキン・エルマー社からの“ポリメーター341”または長波長で測定し、異なる波長で記録した。

【0058】

#### マスマススペクトル測定条件

マスマススペクトルはP Eサイエックス社からの“API 165”または“API 365”上でエレクトロスプレーイオン化（ESI）により記録した。

操作は近似濃度  $c = 10 \mu\text{g}/\text{ml}$  で実施し、基質はMeOH/H<sub>2</sub>O（50：50）、0.1% HCO<sub>2</sub>Hに取込み、注入はスプレーポンプで実施した（20  $\mu\text{l}/\text{分}$ ）。測定は正のモード [M+H]<sup>+</sup>で行い、ESI電圧はU=5600Vである。

塩は以下のデータを示す：

【0059】

【表5】

IT*塩	K <sub>a</sub>	M (g mol <sup>-1</sup> )	Mp (°C)
コハク酸塩	5.1 e-8	522.73	116
酒石酸塩	8.3 e-8	352.41	122
フマル酸塩	8.3 e-8	520.71	156
塩酸塩	7.2 e-8	238.77	169
リン酸塩	1.3 e-7	300.32	105

【0060】

Ile-Thia塩の溶解度テスト

Ile-Thia<sup>\*</sup>フマル酸塩：

秤量した量10.55mg

0.02mmol (520.72g/mol) に相当する

H<sub>2</sub>O (蒸留水) 100μlの添加

目視下、100μlで溶液とならず：表面湿潤なし

200μlから連続して始まる

400μlで完全溶解が観察される

2.63%

したがって、この塩は殆ど湿潤し得ず、分解しないということが立証される。

【0061】

Ile-Thia<sup>\*</sup>コハク酸塩：

秤量した量16.6mg

0.031mmol (522.73g/mol) に相当する

H<sub>2</sub>O (蒸留水) 16μlの添加

目視下、16μlで溶液とならず：水分の“吸収”

66μl～1.5mlでは該物質の完全溶解が観察されない

【0062】

Ile-Thia<sup>\*</sup>酒石酸塩：

秤量した量17.3mg

0.049mmol (352.41g/mol) に相当する

H<sub>2</sub>O (蒸留水) 100μlの添加

100μlで完全溶解

17.3%

【0063】

Ile-Thia<sup>\*</sup>リン酸塩：

秤量した量15.5mg

0.051mmol (300.32g/mol) に相当する

H<sub>2</sub>O (蒸留水) 100  $\mu$ l の添加  
100  $\mu$ l で僅かな溶解が観察される  
100  $\mu$ l の H<sub>2</sub>O を連続的に添加  
400  $\mu$ l で完全溶解  
3.87%

【0064】

Ile-Thia<sup>\*</sup>塩酸塩:

秤量した量 16.1 mg  
0.067 mmol (238.77 g/mol) に相当する  
H<sub>2</sub>O (蒸留水) 100  $\mu$ l の添加  
100  $\mu$ l で完全溶解  
16.1%

【0065】

Ile-Thia<sup>\*</sup>塩の一般的合成

Boc保護アミノ酸 Boc-Ile-OH を酢酸エチルに入れ、バッチを約 -5℃ に冷却する。N-メチルモルホリンを滴下し、塩化ピバロイル (実験室規模) または塩化ネオヘキサノイル (パイロットプラント規模) を一定温度で滴下する。反応物を数分攪拌し活性化する。N-メチルモルホリン (実験室規模) およびチアゾリジン塩酸塩 (実験室規模) を連続的に滴下し、チアゾリジン (パイロットプラント規模) を加える。実験室での後処理は塩溶液を用いて常套法で実施し、パイロットプラント規模では、バッチを NaOH および CH<sub>3</sub>COOH 溶液で精製する。

【0066】

Boc保護基の除去は HCl / ジオキサン (実験室規模) または H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (パイロットプラント規模) を用いて実施する。

実験室では該塩酸塩を EtOH / エーテルから結晶化する。

パイロットプラント規模では、遊離のアミンを NaOH / NH<sub>3</sub> の添加により調製する。フマル酸を熱エタノールに溶解し、遊離アミンを滴下し、次いで (Ile-Thia)<sub>2</sub>フマル酸塩 (M = 520.71 g mol<sup>-1</sup>) を沈殿させ

る。

異性体および鏡像体の分析は電気泳動により実施する。

【図1】

イソロイシルチアソリジド異性体のキャピラリーゾーン  
電気泳動 (CE) 分離

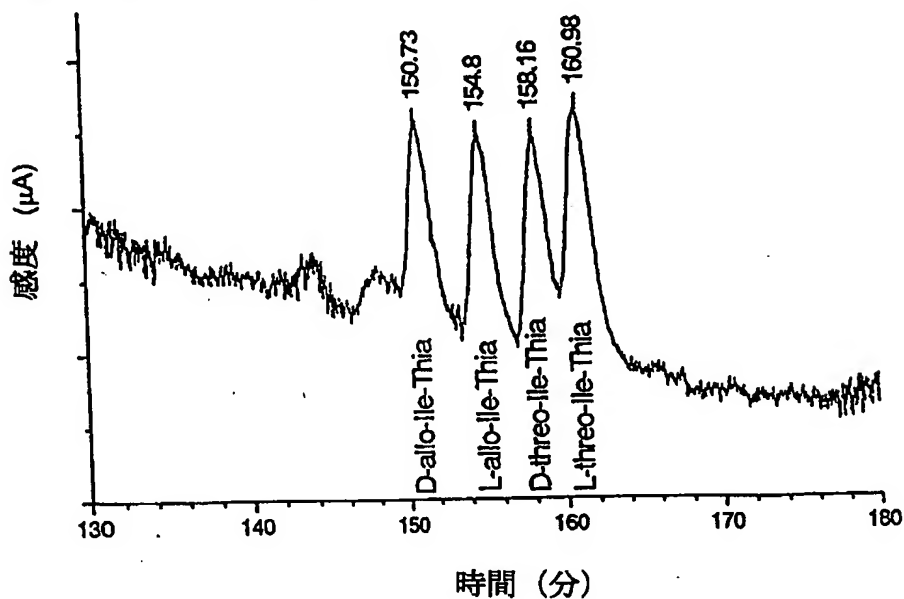


図1: L-トレオ-*Ile*-*Thia*\*フマル酸塩、L-アロ-*Ile*-*Thia*\*フマル酸塩、D-トレオ-*Ile*-*Thia*\*フマル酸塩、D-アロ-*Ile*-*Thia*\*フマル酸塩の1:1:1:1混合物のCE分離

【図2】

方法および測定条件

ベックマン社からの“P/ACE（商標）システムMDQ”により  
実施したCEの検討：

基質	CE (分)
L-トレオ-IT'F	160
D-トレオ-IT'F	158
L-アロ-IT'F	154
D-アロ-IT'F	150

操作条件

バッファー 20mMリン酸塩、pH7.0、100mM $\beta$ -ヒドロキシー  
プロピルシクロデキストリン  
キャピラリー 50/60.2cm、内径25 $\mu$ m、アクリルアミド被覆  
電圧 10kV  
検出 フォトダイオードアレー検出器、214nm  
温度 7℃

Ile-Thia\*フマル酸塩のCE分離

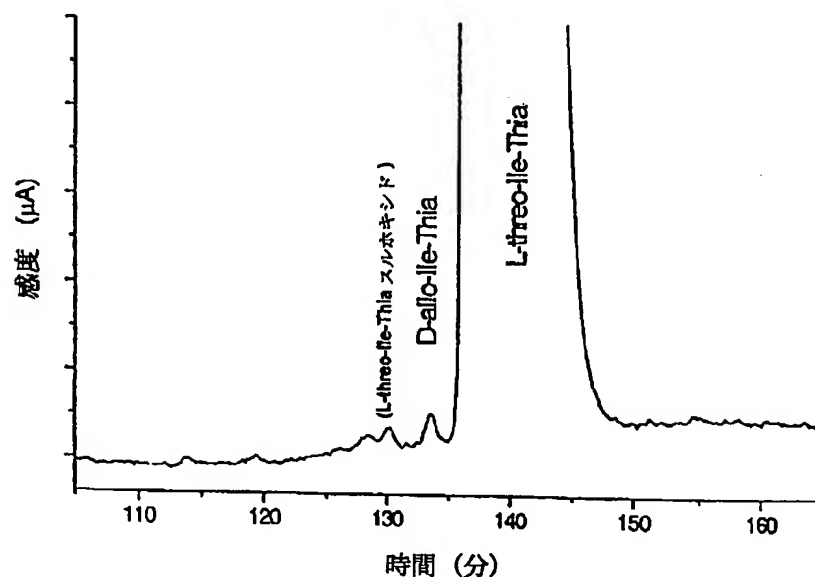


図2：L-トレオ-Ile-Thia\*フマル酸塩対D-アロ-Ile-Thia\*フマル酸塩の1：1000混合物のCE分離

【図3】

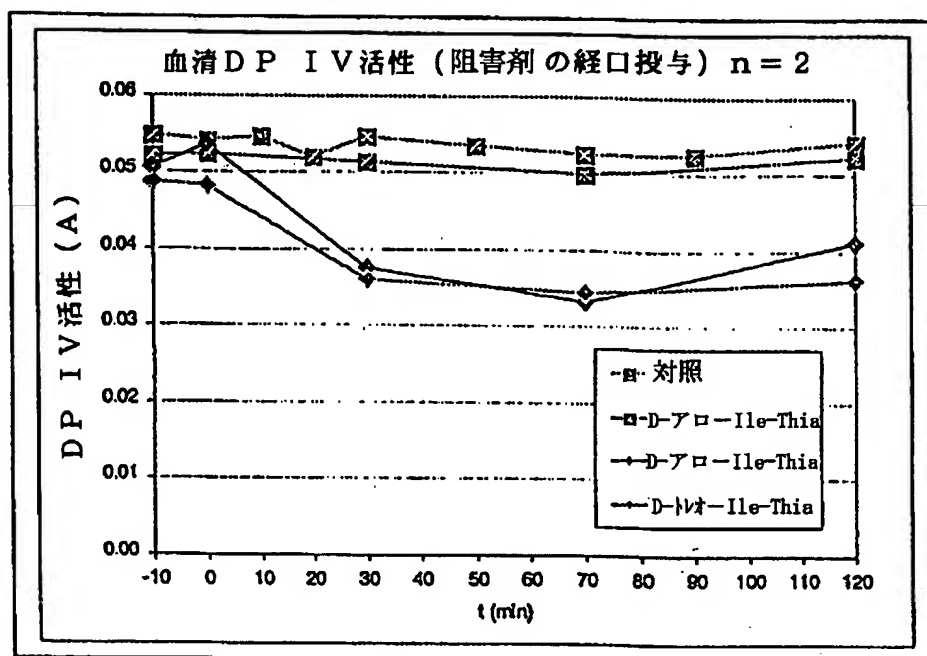
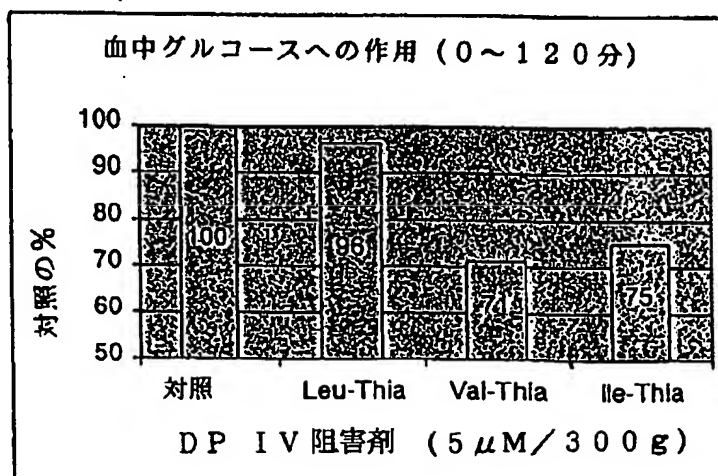


図3：種々H-Ile-Thia立体異性体経口投与後の血清DP IV活性 (5  $\mu$ M/300gラット)。酵素活性はL-アロ-Ile-ThiaおよびL-トレオ-Ile-Thiaによってのみ影響を受けた。

【図4】

図4：ラットの耐糖性に対する種々アミノアシルチアゾリジドの作用 (0時点での2g/300gウイスターラットによる耐糖性経口テスト、経口グルコース刺激10分前にDP IV阻害剤投与)





【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年7月6日(2000.7.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アミノ酸およびチアゾリジン基またはピロリジン基から形成されるジペプチド疑似化合物である、L-アローイソロイシルチアゾリジン、L-アローイソロイシルピロリジンおよびその塩。

【請求項2】 塩が酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩もしくはフマル酸塩などの有機塩、またはリン酸塩もしくは硫酸塩のような無機酸塩であることを特徴とする、請求項1に記載のジペプチド疑似化合物。

【請求項3】 ジペプチド成分と塩成分疑似化合物が1:1または2:1のモル比で存在することを特徴とする、請求項1~2のいずれかに記載のジペプチド疑似化合物の塩。

【請求項4】 塩がフマル酸塩である請求項1~3のいずれかに記載のジペプチド疑似化合物の塩。

【請求項5】 塩がL-アローイソロイシルチアゾリジンのフマル酸塩である、請求項4に記載のジペプチド疑似化合物の塩。

【請求項6】 アミノ酸およびチアゾリジンまたはピロリジン基から形成されるジペプチド疑似化合物の塩である、L-トレオ-イソロイシルチアゾリジンおよびL-トレオ-イソロイシルピロリジンの塩。

【請求項7】 塩が有機塩である、請求項6に記載の塩。

【請求項8】 塩がコハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩および塩酸塩である、請求項6に記載の塩。

【請求項9】 医薬組成物であって、請求項1~8のいずれかに記載の化合物の少なくとも1種を、1種以上の医薬的に許容し得る担体および/または溶媒

と組合わせて含んでなることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項10】 担体が非経口製剤用または経腸製剤用の担体であることを特徴とする、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】 組成物が経口投与用製剤であることを特徴とする、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項12】 組成物がさらに低血糖作用を有する活性成分を含んでなることを特徴とする、請求項9～11のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項13】 ジペプチジル・ペプチダーゼIVの活性またはジペプチジル・ペプチダーゼIV類縁酵素の活性を低下させる医薬の製造における、請求項1～12のいずれかに記載の化合物の少なくとも1種または医薬組成物の使用。

【請求項14】 哺乳動物血清中の血糖レベルを高血糖症に特徴的なグルコース濃度以下に低下させる医薬の製造における請求項1～12のいずれかに記載の化合物または組成物の少なくとも1種の使用。

【請求項15】 糖尿病に関連する代謝障害に対する経口投与用医薬の製造における、請求項1～12のいずれかに記載の化合物または組成物の少なくとも1種の使用。

【請求項16】 哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症の治療用、ならびに糖尿病後遺症の治療用医薬の製造における、請求項1～12のいずれかに記載の化合物または組成物の少なくとも1種の使用。

【請求項17】 ロイシン、グルタミン、プロリン、アスパラギンおよびアスパラギン酸から選択され、アミノ酸およびチアゾリジンまたはピロリジン基から形成される少なくとも1種のジペプチド疑似化合物およびその塩の哺乳動物血清中低血糖症に特徴的なグルコース濃度以下に血糖レベルを低下させる医薬の製造における使用。

【請求項18】 塩が酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩もしくはフマル酸塩のような有機塩、またはリン酸塩もしくは硫酸塩のような無機酸塩であることを特徴とする、請求項17に記載の使用。

【請求項19】 ジペプチド成分と塩成分が1：1または2：1のモル比で

存在することを特徴とする、請求項 17 または 18 に記載の使用。

【請求項 20】 塩がフマル酸塩である、請求項 17～19 のいずれかに記載の使用。

【請求項 21】 糖尿病に関連する代謝障害に対する経口投与用医薬製造における、請求項 17～20 のいずれかに記載の使用。

【請求項 22】 哺乳動物における耐糖障害、糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシス、糖尿病、糖尿病性腎症および腎症の治療用、ならびに糖尿病後遺症の治療用医薬の製造における、請求項 17～21 のいずれかに記載の使用。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/03712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D277/04 A61K31/425 C07D295/18 C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 40832 A (HANS KNÖLL INSTITUT FÜR NATURSTOFF-FORSCHUNG) 6 November 1997 (1997-11-06) cited in the application claims; examples 2,3	1-18
X	WO 95 15309 A (FERRING BV ) 8 June 1995 (1995-06-08) claims	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 1999

Date of mailing of the international search report

17/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentieren 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 apo nl  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/03712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 15, 14 October 1991 (1991-10-14) Columbus, Ohio, US; abstract no. 149947g, SCHOEN EKKEHARD ET AL: "Dipeptidyl peptidase IV in the immune system. Effects of specific enzyme inhibitors on activity of dipeptidyl peptidase IV and proliferation of human lymphocytes" page 37; XP002114197 abstract & BIOL. CHEM. HOPPE-SEYLER, vol. 372, no. 5, 1991, pages 305-311,	1-18
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9217 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 92-132891 XP002041622 & DD 296 075 A (LUTHER-UNIV. HALLE), 21 November 1991 (1991-11-21) cited in the application abstract	1-18
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 2, 13 January 1997 (1997-01-13) Columbus, Ohio, US; abstract no. 16161j, STOECKEL A. ET AL: "Competitive inhibition of proline specific enzymes by amino acid thioxopyrrolidides and thiazolidides" page 241; XP002114198 abstract & PEPT: CHEM., STRUCT. BIOL., PROC. AM. PEPT. SYMP., no. 14, 1995, pages 709-710,	1-18
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 25, 21 June 1993 (1993-06-21) Columbus, Ohio, US; abstract no. 255342k, page 933; XP002114199 abstract & JP 04 334357 A (FUJEREBIO INC) 20 November 1992 (1992-11-20) -/-	1-18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/03712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HEIHACHIRO ET AL: "Synthesis of prolyl endopeptidase inhibitors and evaluation of their structure-activity relationships : in vitro inhibition of prolyl endopeptidase"</p> <p>CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 41, no. 9, 1993, pages 1583-1588, XP002114196</p> <p>PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO., JP</p> <p>ISSN: 0009-2363</p> <p>the whole document</p>	1-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9740832 A	06-11-1997	DE 19616486 A	30-10-1997
		AU 3023397 A	19-11-1997
		CN 1216468 A	12-05-1999
		EP 0896538 A	17-02-1999
WO 9515309 A	08-06-1995	AU 1113395 A	19-06-1995
		AU 8421998 A	12-11-1998
		CA 2178066 A	08-06-1995
		CN 1141033 A	22-01-1997
		CZ 9601595 A	15-01-1997
		EP 0731789 A	18-09-1996
		FI 962315 A	05-08-1996
		HU 76274 A	28-07-1997
		JP 9509921 T	07-10-1997
		NO 962269 A	30-07-1996
		PL 314838 A	30-09-1996
		ZA 9409525 A	02-08-1995
DD 296075 A	21-11-1991	NONE	
JP 4334357 A	20-11-1992	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コード(参考)
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 13/12	
13/12		43/00	1 1 1
43/00	1 1 1 .	C 0 7 D 277/04	
C 0 7 D 277/04		295/18	Z
295/18		417/12	
417/12		A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J , TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB , BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, G H, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P , KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, M W, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD , SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 シュレンツィヒ, ダグマール  
ドイツ連邦共和国 デー-06114 ハレ、  
ヘーゲルシュトラッセ 12

(72)発明者 クルーバー, スザンネ  
ドイツ連邦共和国 デー-06114 ハレ、  
ライルシュトラッセ 9

Fターム(参考) 4C033 AB04 AB17 AB20  
4C063 AA01 BB09 CC62 DD03 EE01  
4C069 AD12 BC12  
4C084 AA02 AA03 BA14 MA52 MA55  
MA56 MA60 ZA812 ZC212  
ZC332 ZC352  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC82  
MA52 MA55 MA56 MA60 ZA81  
ZC21 ZC33 ZC35